

Anaesthesist 2011 · 60:172–174
 DOI 10.1007/s00101-011-1851-x
 Online publiziert: 10. Februar 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion

F. Christ, München
 W. Rößling, Heidelberg

W. Klingler^{1,2,3} · F. Lehmann-Horn³ · U. Schulte-Sasse⁴

¹ Neuroanästhesie, Neurochirurgische Universitätsklinik Ulm, BKH Günzburg

² Universitätsklinik für Anästhesiologie, Universität Ulm

³ Abteilung für Neurophysiologie, Universität Ulm

⁴ Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin,
 SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Heilbronn

Hotline für maligne Hyperthermie

Neue Telefonnummer für die deutschlandweite „Rund-um-die-Uhr“-Anlaufstelle: 08221/9600

Für die Anästhesie stellt die maligne Hyperthermie (MH) auch heute noch, knapp 50 Jahre nach Erstbeschreibung, ein bedrohliches Krankheitsbild dar. Die Gefährlichkeit zeigt sich an der Tatsache, dass in sämtlichen anästhesiologischen Einrichtungen das Antidot Dantrolen vorgehalten wird. Durch Prävention, Identifikation der Anlageträger, Aufklärung der Betroffenen und Schulung von Fachpersonal konnten die Häufigkeit klinischer Krisen sowie die Letalität in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Diese Maßnahmen liefern damit einen wesentlichen Beitrag für die Patientensicherheit im Bereich der Anästhesiologie.

Die deutschlandweite 24 h besetzte Hotline für maligne Hyperthermie (bisher Prof. Schulte-Sasse Heilbronn, Tel.: 07131-482050) dient seit Jahren sowohl Laien als auch medizinischem Fachpersonal als Anlaufstelle für sämtliche Fragestellungen im Zusammenhang mit der MH. Zudem werden Fragen zu den Themenkomplexen Rhabdomyolyse, neuromuskuläre Erkrankungen, isolierte Kreatinkinase- (CK-)Werterhöhungen und dem anästhesiologischen Vorgehen bei Verdacht auf MH beantwortet. Fragen gibt es häufig auch zum malignen neuroleptischen Syndrom und zum Multiorganversagen.

nen neuroleptischen Syndrom und zum Multiorganversagen.

Ab 01.01.2011 ist die deutschlandweite MH-Hotline unter der Telefonnummer 08221/9600 über ein ständig besetztes Mobiltelefon der Neuroanästhesie der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am BKH Günzburg erreichbar. Es wechseln sich dort bei der Beantwortung von Fragen 8 speziell geschulte Oberärzte und Chefarzt Dr. Dirk Repke-witz ab. Die MH-Hotline ist ebenso wie das MH-Labor Teil des Neuromuskulären Zentrums des Universitätsklinikums Ulm (NMZU; Sprecher: Prof. Dr. Dr. F. Lehmann-Horn). Die neue Telefonnummer löst die bisherige MH-Hotline (Prof. Schulte-Sasse, Heilbronn) ab.

Das MH-Zentrum Ulm-Günzburg unterhält nicht nur die MH-Hotline, sondern führt auch ein Register für Zwischenfälle und dokumentiert Anfragen sowie Beratungen. Dort werden ebenfalls die Daten zu Genetik, Histopathologie und klinischen Besonderheiten gesammelt.

An der Universität Ulm besteht seit über 15 Jahren ein überregionales Labor für MH. Es ist europaweit eines der wenigen Labore, in denen der diagnostische Kontrakturtest („in vitro contraction test“, IVCT), histopathologische Untersuchungen (Prof. Dr. Möller, Uni-

versität Ulm) und genetische Testungen (alle 106 Exons) für die dominant vererbte Anlage zu MH und zu ähnlichen Erkrankungsdispositionen durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der genetischen Disposition zur MH wird bei Kaukasern mit bis zu 1:3000 der Bevölkerung geschätzt. Die klinische Inzidenz wird mit 1:50.000 bzw. 1:100.000 Allgemeinanästhesien angegeben. Allerdings basieren diese Schätzungen auf klinischen Daten aus einer Zeit, als die klassischen Trigger-Medikamente Halothan und Succinylcholin häufig in hohen Dosierungen und in Kombination im Einsatz waren, sodass heutzutage von einer niedrigeren Frequenz klinischer Krisen auszugehen ist. Mit Ausnahme von Lachgas und Xenon lösen potenziell alle volatilen Anästhetika eine MH-Krise aus. Auch extreme körperliche Belastungen, heiße Umgebungstemperaturen und Infektionen können eine „awake episode“ triggern.

Die klinischen Symptome einer MH-Krise [Hypermetabolismus, Tachykardie, Muskelrigidität, Kohlendioxid- (CO₂)-Anstieg, im Verlauf Temperaturerhöhung] beruhen auf einer exzessiv gesteigerten Kalzium- (Ca²⁺-)Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Ursächlich findet man in ca. 50% der Familien eine Mutation im Ca²⁺-Freiset-

Infobox 1 Liste der deutschsprachigen Zentren für maligne Hyperthermie

Bochum

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. Cornelia Köhler

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Universität Bochum

St. Josef-Hospital

Alexandrinenstr. 5

44791 Bochum

Tel.: ++49 234 509 26 31

Fax: ++49 234 509 26 27

E-Mail: c.koehler@klinikum-bochum.de

Köln

Beratung

Prof. Dr. Frank Wappler

Klinik für Anästhesiologie und operative

Intensivmedizin

Universitätsklinikum Witten-Herdecke, Köln

Krankenhaus Köln-Merheim

Ostmerheimer Str. 200

51109 Köln

Tel.: ++49 221 89 07 38 63

Fax: ++49 221 89 07 38 68

E-Mail: wapplerf@klinikuen-koeln.de

Leipzig

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Prof. Dr. Henrik Rüffert

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und

Intensivtherapie

Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstr. 20

04103 Leipzig

Tel.: ++49 341 971 77 00

Fax: ++49 341 971 77 09

E-Mail: mh@uniklinik-leipzig.de

Website: <http://kai.uniklinikum-leipzig.de>

Mainz

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. Dr. Irene Tzanova

Klinik für Anästhesie

Universitätsklinik Mainz

Langenbeckstr. 1

55131 Mainz

Tel.: ++49 61 31 17 65 68

Fax: ++49 61 31 17 66 49

E-Mail: maligne-hyperthermie@anaesthesie.klinik.uni-mainz.de

zungs kanal, dem sogenannten Ryanodinrezeptor-Typ 1 (RyR1).

Die Diagnose der MH wird nach wie vor mithilfe des invasiven IVCT gestellt. Es handelt sich um ein funktio-

nelles, standardisiertes Testverfahren, dass das Ausmaß einer Muskelkontraktur als indirekten Marker für die myoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration verwendet. Zur Durchführung des Tests ist eine Muskelbiopsie notwendig. Die bei dem Test seit über 30 Jahren verwendeten Trigger-Substanzen sind Koffein und Halothan. Es werden zusätzlich feingewebliche Untersuchungen durchgeführt und neuromuskuläre Krankheiten (z. B. „central core disease“, „multiminicore disease“, King-Denborough-Syndrom) untersucht, bei denen die Anlage zur MH häufig einen Nebenbefund darstellt. Unter wissenschaftlichen Aspekten erfolgt in Ulm zusätzlich die Suche nach neuen Mutationen in den Genen für den muskulären RyR1 und den muskulären L-Typ-Kalziumkanal (Cav1.1).

Die Zahl der bekannten RyR1-Mutationen, die mit der Anlage zur MH assoziiert werden, hat in den letzten Jahren auf mehr als 100 zugenommen. Daneben sind noch zahlreiche Polymorphismen bekannt. Allerdings kann die molekulargenetische Untersuchung aktuell nur bei 30 Mutationen die bisher erforderliche Muskelbiopsie ersparen. Denn bisher konnte nur für diese Mutationen ein kausaler Zusammenhang belegt werden. Eine Besonderheit stellen einige Mutationen im C-terminalen Bereich von RyR1 dar, die im Gegensatz zu den meisten anderen Mutationen nicht mit einer erhöhten, sondern mit einer verringerten Ca^{2+} -Freisetzung einhergehen. Der Phänotyp zeigt häufig eine Muskelhypotonie, negative Ergebnisse im IVCT und histologische Merkmale einer Central core or Multimini core disease. Auch für viele andere neuromuskuläre Krankheitsbilder ist ein Zusammenhang zu MH-Krisen, MH-ähnlichen Ereignissen bzw. myotonen Krisen belegt.

Weitere Informationen finden sich auf den Internetseiten der European Malignant Hyperthermia Group (<http://www.emhg.org>), der Malignant Hyperthermia Association of the United States (<http://www.mhaus.org>), der British Malignant Hyperthermia Association (<http://www.bmha.co.uk>) und der Schweizer Maligne Hyperthermie Vereinigung (<http://www.smhv.ch/>). Eine Broschüre mit Informationen rund um

Hier steht eine Anzeige

 Springer

Infobox 1 Liste der deutschsprachigen Zentren für maligne Hyperthermie (Fortsetzung)

Ulm-Grünzburg

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Prof. Dr. Dr. Frank Lehmann-Horn

Hertie-Senior-Forschungsprofessor für Neurowissenschaften

E-Mail: frank.lehmann-horn@uni-ulm.de und

PD Dr. Werner Klingler

E-Mail: werner.klingler@uni-ulm.de

Universität Ulm

Albert-Einstein-Allee 11

89081 Ulm

Tel.: ++49 731 502 32 50

Fax: ++49 731 502 32 60

website: www.uni-ulm.de/med/medneurophysiology.html

Würzburg

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

PD Dr. Frank Schuster

MH-Ambulanz

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Zentrum Operative Medizin

Oberdürrbacher Str. 6

97080 Würzburg

Tel.: ++49 931 20 13 07 35

Fax: ++49 931 20 13 00 39

E-Mail: AN_MH@klinik.uni-wuerzburg.de

Website: <http://www.anaesthese.uni-wuerzburg.de/de/mh/>

Basel

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

PD Dr. Thierry Girard

Departement Anästhesie

Universitätsspital Basel

4031 Basel

Schweiz

Tel.: ++41 61 265 72 54

Fax: ++41 61 265 73 20

E-Mail: thierry.girard@unibas.ch

Website: <http://www.anaesthese.ch/>

die MH wurde kürzlich von einem Team von Leitern deutscher MH-Labors aktualisiert und von Prof. Dr. H. Rüffert (Leipzig) zusammengefasst und findet sich unter http://kai.uniklinikum-leipzig.de/download/MH/Patienteninfo_MH.pdf. Weitere Informationen sind unter <http://www.dantrolen.de> zu entnehmen. Eine Liste der Zentren zeigt in

■ Infobox 1.

Infobox 1 Liste der deutschsprachigen Zentren für maligne Hyperthermie (Fortsetzung)

Wien

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. A. Michalek

Klinik für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin

Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20

1090 Wien

Österreich

Tel.: ++43 1 40 400 4144

Fax: ++43 1 40 400 6422

E-Mail: mh-info.anaesthese@univie.ac.at

Website: <http://www.meduniwien.ac.at/typo3/index.php?id=1784>

**Neue 24 h Notfall-Hotline
Maligne Hyperthermie:
08221/96-28940**

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Klingler

Neuroanästhesie, Neurochirurgische

Universitätsklinik Ulm, BKH Günzburg

Ludwig Heilmeyer Straße 2, 89312 Günzburg

werner.klingler@uni-ulm.de

Danksagung. Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn ist Seniorforschungsprofessor der gemeinnützigen Hertie-Stiftung.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Die Hotline wird von der Fa. SpePharm, München (<http://www.spepharm.com>), gefördert.

Literaturauswahl

1. Adam H, Gottschaldt U, Pausch NC et al (2007) Fulminante Maligne Hyperthermie – Untypischer Verlauf während der 9. Allgemeinanästhesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42:692–699
2. Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K et al (1999) Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in-vitro contracture test. *Hum Mol Genet* 8:2055–2062
3. Carpenter D, Robinson RL, Quinell RJ et al (2009) Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth* 103:538–548
4. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR et al (1962) Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 34:395–396
5. Girard T, Treves S, Voronkov E et al (2004) Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 100:1076–1080
6. Green-Larach M, Russel-Localio A, Allen G et al (1994) A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 80:771–779
7. Hopkins PM (2000) Malignant hyperthermia – advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 85:118–128
8. Jurkat-Rott K, McCarthy TV, Lehmann-Horn F (2001) Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 23:4–17
9. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (2005) Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 15:195–206
10. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F et al (2009) Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 109:1167–1173
11. Levano S, Vukcevic M, Singer M et al (2009) Increasing the number of diagnostic mutations in malignant hyperthermia. *Hum Mutat* 30:590–598
12. MacLennan DH, Phillips MS (1992) Malignant hyperthermia. *Science* 256:789–794
13. McCarthy TV, Healy J, Lehane M et al (1990) Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q11.2–13.2. *Nature* 343:562–563
14. Melzer W, Dietze B (2001) Malignant hyperthermia and excitation-contraction coupling. *Acta Physiol Scand* 171:367–378
15. Monnier N, Romero NB, Lerale J et al (2001) Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutations in the C-terminal domain of the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 10:2581–2592
16. Ording H, Glahn K, Gardi T et al (1997) In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesth Scand* 41:955–963, Appendix: The European Group protocol for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Acta Anaesth Scand* 41:964–966
17. Robinson RL, Anetseder M, Brancadoro V et al (2003) Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: how confident can we be of genetic testing? *Eur J Hum Genet* 11:342–348
18. Rosenberg H, Davis M, James D et al (2007) Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 24:2–21
19. Rueffert H, Olthoff D, Deutrich C et al (2002) Mutation screening in the ryanodine receptor 1 gene (RyR1) in patients susceptible to malignant hyperthermia who show definite IVCT results: identification of three novel mutations. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:692–698
20. Schuster F, Müller-Reible CR (2009) Maligne Hyperthermie – Diagnostik, Therapie und Narkoseführung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 44:758–763
21. Treves S, Jungbluth H, Muntoni F, Zorzato F (2008) Congenital muscle disorders with cores: the ryanodine receptor calcium channel paradigm. *Curr Opin Pharmacol* 8:319–326
22. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S (2001) Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 86:283–287
23. Wappler F (2001) Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 18:632–652